

135. Chimie et pharmacologie de l'apiose
III¹⁾. Synthèse et propriétés de l'hydrate
de l'O-isopropylidène-1,2-tétrosulo-3-furannose

par **J. M. J. Tronchet** et **Mme J. Tronchet**

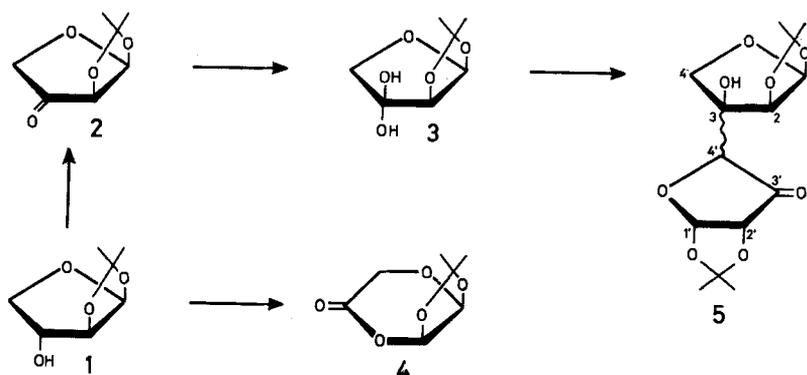
Institut de chimie pharmaceutique de l'Université, 10, Boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(15 V 70)

Summary: Ruthenium tetroxide oxidation of 1,2-O-isopropylidene- β -D-threofuranose affords, besides the known 1,2-O-isopropylidene- α -L-glycero-tetros-3-ulofuranose, a lactone. The tetrosulose is easily hydrated to the corresponding *gem*-diol whose dehydration on molecular sieves leads to a branched-chain dimer. Lead tetraacetate oxidation of 1,2-O-isopropylidene- α -L-glycero-tetros-3-ulofuranose *p*-nitrophenylhydrazone leads quantitatively, to a *gem*-azoacetate, a new synthetic intermediate in carbohydrate chemistry. The 3-O-acetyl-1,2-O-isopropylidene- α -L-glycero-tetr-3-enofuranose is easily obtained from the *gem*-diol. A highly stereoselective procedure is described to prepare the 3-O-acetyl-1,2-O-isopropylidene- α -L-3,4-*exo*-D₂-erythrofurannose.

Dans une communication préliminaire [1], nous avons brièvement décrit une nouvelle synthèse de l'apiose permettant d'obtenir ce sucre sous forme d'acétonide-1,2 de configuration *érythro*. A partir de ce composé, nous avons préparé [2] un nucléoside, l'(hydroxyméthyl-3- β -L-érythro-furannosyl)-9-adrénine, dont l'énantiomère D devrait être un antagoniste intéressant de l'adénosine. L'intérêt de l'hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-1,2- α -érythrofurannose est marqué, en particulier, par le fait que depuis notre description de sa préparation, ce composé a été synthétisé deux fois par des techniques à moindre rendement [3] [4].

Schéma 1



Nous décrivons ci-dessous les modalités de l'oxydation par le tétr oxyde de ruthénium de l'O-isopropylidène-1,2- β -D-thréofurannose et quelques réactions de certains des produits obtenus, en particulier, le marquage stéréospécifique au moyen de

¹⁾ La référence [2] constitue la deuxième communication de cette série.

deutérium de la position C4-*exo* de l'O-isopropylidène-1,2- α -L-érythrofurannose, ceci constituant, à notre connaissance, le premier exemple en chimie des sucres, de remplacement stéréospécifique par un atome de deutérium d'un des deux hydrogènes diastéréotopiques d'un groupement méthylène.

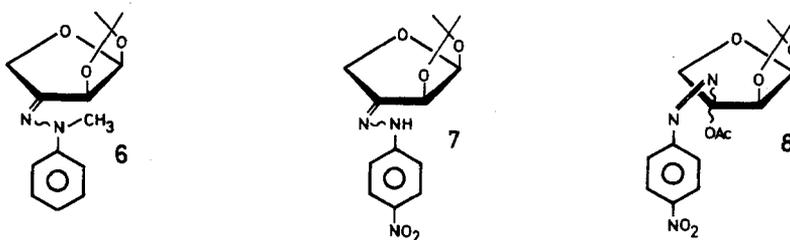
Le sucre cétonique **2** a été préparé pour la première fois par *Parikh & Jones* [5] par oxydation de **1** par du tétroxyde de ruthénium, réactif proposé par *Djerassi* [6] et introduit en chimie des sucres par *Overend et al.* [7].

La réinvestigation de l'oxydation de **1** en **2** par le tétroxyde de ruthénium dans des conditions d'ailleurs différentes de celles utilisées par *Jones* – nous opérons en milieu anhydre (dichlorométhane) – nous a montré la formation d'un produit secondaire de la réaction, la lactone **4**. Une superoxydation du même type avait déjà été notée [8] lors d'oxydations prolongées. Dans le cas de l'oxydation de **1**, la chromatographie sur couche mince (CCM.) permet de mettre en évidence le fait que l'apparition de la lactone est très précoce.

Le produit majeur de la réaction, l'O-isopropylidène-1,2- α -L-glycéro-tétrosulo-3-furannose (**2**) s'hydrate très facilement pour donner le *gem*-diol **3**, à tel point que **2** n'a pu être obtenu parfaitement pur que par chromatographie gaz-liquide (CGL.) préparative.

La déshydratation du *gem*-diol **3** sur tamis moléculaires (4 Å) dans l'éther ne conduit pas à **2** mais à son dimère **5**, dont la structure globale est prouvée par l'analyse élémentaire et les spectres IR. et de RMN., la configuration en C3 et C4' n'ayant pas été établie. Ce composé se forme également sous l'action d'autres agents déshydratants (TiCl₄, réactifs de *Grignard*). Le sucre ramifié **5** est le deuxième exemple de dimère de sucre cétonique de ce type, *Horton et al.* [9] ayant également obtenu un composé analogue comme produit secondaire de la synthèse d'un acétate d'énol depuis un *céto*-sucre difficilement énohisable.

Schéma 2



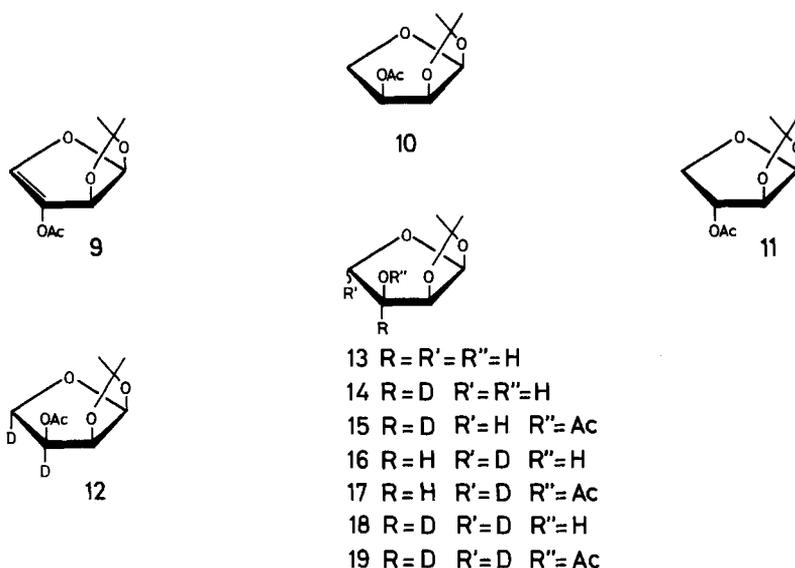
La cétone ou son hydrate conduisent facilement à une oxime [10] et à des hydrazones: méthylphénylhydrazone **6** (F. 108–109°), *p*-nitrophénylhydrazone **7** (F. 126,5–127,5°).

L'oxime nous a permis de préparer des dérivés de l'amino-3-désoxy-3-L-érythrose [10], et la *p*-nitrophénylhydrazone **7**, traitée par le tétracétate de plomb, a conduit de façon presque quantitative au *gem*-azoacétate **8**, composé d'un type nouveau en chimie des sucres et dont l'intérêt synthétique est à l'étude. Nous n'avons pu mettre en évidence qu'un seul des deux diastéreo-isomères possibles, ce qui semble indiquer une bonne stéréosélectivité de la réaction. Le fait est intéressant à noter, car les hydra-

zones précédemment utilisées [11] [12] avaient des faces équivalentes ou énantiotopiques, ce qui n'avait pas permis d'apprécier la stéréosélectivité de la réaction.

L'acétate d'enediol **9** est préparé depuis **2** par une technique voisine de celle de Meyer zu Reckendorf [13]. Son hydrogénation (Pd/C) conduit à **10**, identique à un échantillon préparé par acétylation (Ac_2O , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$) de l'O-isopropylidène-1,2- α -L-érythro-furannose obtenu selon [14] depuis **2**. Le spectre de RMN. de **10** est complexe, les protons de l'enveloppe constituant un système *ABMNX*, et très différent de celui de son épimère *D-thréo* **11**, dont les constantes de couplage prouvent la conformation T_2^3 rencontrée également dans les dérivés de l'O-isopropylidène-1,2- α -D-glucufuranose [15].

Schéma 3



Par deutériation de **9** (D_2 , Pd/C) on obtient **12**, dont le spectre de RMN. prouve la stéréosélectivité de la réaction, le déplacement chimique du singulet correspondant à H-C4-*endo* permettant, en outre, dans la série des analogues deutériés de **10**, l'attribution sélective à H-C4-*endo* ou H-C4-*exo* des signaux donnés par les protons portés par C4.

Les acétates d'enediols sont réductibles par le borohydrure de sodium [13]. La stéréochimie de la réduction de **9** peut être ainsi schématisée:

1. La réaction est parfaitement stéréosélective au niveau de C3; seul le dérivé L *érythro* **13** est obtenu.

2. La réaction est parfaitement régiosélective; la réduction par NaBD_4 dans H_2O conduit à **14** qui peut être acétylé en **15**, alors que lorsqu'on utilise NaBH_4 dans D_2O on obtient **16** acétylable en **17**.

3. Au niveau du carbone **4** la réaction est moins stéréosélective, néanmoins la fixation d'un deutérium en C4 se fait de préférence en *exo* (*exo* : *endo* \approx 3 : 1).

Partie expérimentale

Les évaporations ont été effectuées sous pression réduite à température inférieure à 40°. Les F. ont été déterminés sur microscope à platine chauffante *Leitz*. Les CCM. analytiques ont été effectuées sur plaques de 7,5 × 2,5 cm recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de «Silicagel HF *Merck*», distance de migration 5 cm, proportions indiquées pour les mélanges de développement en vol.: vol., révélation, lampe UV. puis réactif phosphomolybdique sulfurique.

Les CCM. préparatives ont été effectuées sur plaques de 40 × 20 cm recouvertes d'une couche de 2 mm d'épaisseur de «Silicagel HF *Merck*». Les CGL. ont été réalisées sur *Perkin-Elmer* F 21, colonne A: néopentylglycolsébacate 0,5% sur chromosorb G 80–100 mesh; colonne B: huile de silicone cyanée XE 60 sur chromosorb G 80–100 mesh.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur *Perkin-Elmer* 141; les spectres de masse, sur Atlas MAT CH-4; les spectres IR., sur *Perkin-Elmer* 157; les spectres UV., sur *Unicam* SP 800.

Les spectres de RMN. ont été enregistrés sur l'appareil *Perkin-Elmer* R 12 muni du dispositif de découplage. Les déplacements chimiques sont mesurés au centre des massifs. Les constantes de couplage sont déterminées sur des expansions du spectre sur 100 Hz. Les abréviations suivantes sont utilisées: p. = proton, s = singulet, d = doublet, t = triplet. ... Les attributions sont, dans la règle, confirmées par double résonance.

Oxydation de l'O-isopropylidène-1,2-β-D-thréofurannose (1): 9,6 g de dioxyde de ruthénium 51,2% (*Engelhard Industriem AG*) sont agités à 0° avec une solution de 32 g de métaperiodate de sodium dans 400 ml d'eau en présence de 200 ml de dichlorométhane.

Lorsque l'oxydation est terminée (env. 45 min.), la solution jaune d'or de tétroxyde de ruthénium dans le dichlorométhane est décantée, et la phase aqueuse, extraite à 0° sous agitation par environ 400 ml de dichlorométhane utilisés en plusieurs fois. Les phases organiques sont alors rassemblées, séchées à 0° sur MgSO₄ et filtrées.

A la solution de tétroxyde de ruthénium ainsi obtenu sont ajoutés 4 g de **1**. Le mélange réactionnel est agité à 0° et la progression de la réaction suivie par CCM. (Et₂O). Très vite (10 min.), on observe l'apparition d'une tache importante (Rf 0,5) et d'une tache mineure (Rf 0,8). Après 35 min., le produit de départ a disparu. On ajoute alors de l'isopropanol jusqu'à totale réduction (en dioxyde) de l'excès de tétroxyde de ruthénium. Après élimination du dioxyde de ruthénium par filtration, et évaporation du dichlorométhane, on obtient 3 g (env. 75%) d'un sirop qui cristallise par refroidissement. Son spectre IR. indique l'absence d'hydroxyle et la présence de carbonyles (5,67 et 5,71 μ).

Son analyse par CCM. (Et₂O) montre la présence d'une tache principale (Rf 0,5), révélable lentement à la dinitro-2,4-phénylhydrazine, et une tache mineure (Rf 0,8), révélable rapidement à la dinitro-2,4-phénylhydrazine et révélable au réactif hydroxylamine-FeCl₃ [16].

La CGL. (colonne B) indique que le composé de Rf 0,5 constitue de 85 à 95% du mélange selon les expériences. Il s'agit de **2** [5] qui, séparé par CGL. préparative, possède les caractéristiques suivantes: F. 56–58° (Litt. [14]: 60,5–61,5°, énantiomère D). $[\alpha]_D^{18} = -157^\circ$ (c = 1,2, CHCl₃) (Litt. (énantiomère D): +151° [4], +140° [14] (CHCl₃)). IR. ν C=O à 5,67 μ. RMN. identique à celui décrit dans la littérature [4]. SM. (presque identique à celui du *gem*-diol **3**): 43 (100), 71 (59), 85 (53), 72 (50), 42 (38), 101 (34), 143 (33), 100 (30), 129 (22), 59 (22), ... 158 (4), *m/e* (intensités relatives).

La tache mineure Rf 0,8 correspond à la lactone **4**.

gem-Diol 3: Obtenu par recristallisation du produit brut d'oxydation dans l'éther aqueux, il ne peut être séparé de **2** ni par CCM. dans tous les solvants essayés ni par CGL. (colonnes A et B) F. 60–73°. $[\alpha]_D^{18} = -73,4^\circ$ (c = 1, CHCl₃). IR.: 2,99 μ (ν OH), 7,25 et 7,30 μ (isopropylidène), pas de carbonyle. RMN. (cf. [1]). SM.: 43 (100), 71 (58), 72 (52), 85 (49), 42 (36), 101 (35), 143 (34), 100 (29), 129 (22), 59 (22) ... 158 (5).

C₇H₁₂O₅ (176,17) Calc. C 47,77 H 6,87% Tr. C 47,57 H 6,74%

Lactone 4: obtenue par CCM. préparative (Et₂O) ou CGL. préparative (colonne B) depuis le produit brut d'oxydation de **1**. Facilement sublimable (45°/12 Torr) F. 76,5–77,5°. $[\alpha]_D^{18} = -168^\circ$ (c = 0,3, CHCl₃). IR.: 5,71 μ (ν C=O), 7,30 et 7,35 μ (isopropylidène). RMN. (CCl₄)²: τ = 4,21, d, 1 p., J_{1,2} = 3,7 Hz (H-C1); τ = 4,48, d, 1 p., (H-C2); système AB centré sur τ = 5,79, 2 p.,

²) Attribué par erreur à la cétone **2** dans la référence [1].

$J_{4a,4b} = 17,5$ Hz (H_2-C4); $\tau = 8,43$ et $\tau = 8,57$, 2 s, 2×3 p., (isopropylidène). SM.: 43 (100), 18 (52), 31 (35), 72 (31), 59 (29), 29 (21), 71 (21), 42 (19), 87 (18,5), 158 (17).

$C_7H_{10}O_5$ (174,15) Calc. C 48,32 H 5,79% Tr. C 48,33 H 5,81%

Dimère 5: Le *gem*-diol **3** est agité dans l'éther anhydre en présence de tamis moléculaires (4 Å). La réaction est suivie par CCM. (Et_2O). Il apparaît rapidement une nouvelle tache (Rf 0,75) et après 24 h la transformation est totale. Le dimère **5** est obtenu avec un rendement quantitatif par filtration et évaporation du solvant. F. 174,5–175,5°. $[\alpha]_D^{25} = -164^\circ$ ($c = 0,7$, $CHCl_3$). IR.: 2,94 μ (ν OH), 5,66 μ (ν C=O), 7,25 et 7,30 μ (isopropylidène). RMN. ($CDCl_3$): $\tau = 3,83$, d , 1 p., $J_{1',2'} = 4,3$ Hz, (H-C1'); $\tau = 4,13$, d , 1 p., $J_{1,2} = 4$ Hz (H-C1); $\tau = 5,25$, d , 1 p., (H-C2); $\tau = 5,53$, d élargi par couplage avec H-C4', 1 p. (H-C2'); $\tau = 5,74$, d , 1 p., $J_{4a,4b} = 9,8$ Hz (H_a-C4); $\tau = 5,86$, s large (H-C4'); $\tau = 6,40$, d , 1 p., (H_b-C4); $\tau = 8,44$, 8,53 et 8,62, 3 s, 3 p., 6 p. et 3 p. (isopropylidènes). $C_{14}H_{20}O_8$ (316,31) Calc. C 53,16 H 6,38% Tr. C 53,19 H 6,56%

p-Nitrophénylhydrazone de l'*O*-isopropylidène-1,2- α -L-glycéro-tétrosulo-3-furanose **7**: A 435 mg (2,84 mmoles) de *p*-nitrophénylhydrazine dissous dans 10 ml d'éthanol, on ajoute 500 mg (2,84 mmoles) du produit brut d'oxydation de **1**. Après 1 h de reflux il cristallise par refroidissement 505 mg (60%) de **7** comme un mélange des deux isomères *syn* et *anti* présentant en CCM. (Et_2O) des Rf de 0,6 et 0,7. Après reflux dans le méthanol et recristallisation ($MeOH-H_2O$) un seul isomère est obtenu (Rf 0,6). F. 126,5–127,5°. IR.: 3 μ (ν NH), 6,67 et 7,57 μ (ν NO_2).

$C_{13}H_{15}N_3O_5$ (293,28) Calc. C 53,29 H 5,16 N 14,34% Tr. C 53,30 H 5,20 N 14,29%

gem-Azoacétate **8**: Une solution de 775 mg (2,63 mmoles) de la *p*-nitrophénylhydrazone **7** dans 100 ml de dichlorométhane est ajoutée lentement (0,5 h), sous atmosphère d'azote, à une solution maintenue à 0° de 1,30 g (2,89 mmoles) de tétracétate de plomb dans 100 ml de dichlorométhane; on laisse ensuite revenir à la température ambiante et suit le développement de la réaction par CCM. (Et_2O). Après 4 h **7** est intégralement transformé en **8** (Rf 0,8). 100 ml d'eau sont alors ajoutés au mélange réactionnel porté à 0°, la phase aqueuse est décantée, lavée trois fois avec une solution aqueuse de $NaHCO_3$, séchée ($MgSO_4$) et filtrée. Par évaporation du solvant on obtient 916 mg (99%) de cristaux purs par CCM. qui sont recristallisés dans l'hexane. F. 123–124°. $[\alpha]_D^{25} = -41,9^\circ$ ($c = 1,8$, $CHCl_3$). UV.: 280 (17320), 400 (125), nm (ϵ). IR.: 5,71 μ (ν C=O), 6,55 et 7,44 μ (ν NO_2), 7,25 et 7,30 μ (isopropylidène). RMN.: (acétone- D_6): 2 m $AA'BB'$ centrées sur $\tau = 1,61$ et $\tau = 2,15$, 4 p. (aryle); $\tau = 3,99$, d , 1 p., $J_{1,2} = 4$ Hz (H-C1); $\tau = 5,15$, d , 1 p. (H-C2); $\tau = 5,23$, d , 1 p., $J_{4a,4b} = 10,4$ Hz (H_a-C4); $\tau = 5,75$, d , 1 p. (H_b-C4); $\tau = 7,84$, s , 3 p., (OAc); $\tau = 8,03$ et $\tau = 8,72$, 2 s, 2×3 p. (isopropylidène). SM.: 43 (100), 44 (53), 28 (33), 143 (29), 101 (29), 122 (16), 45 (12), 235 (11), 29 (8), 41 (7).

$C_{15}H_{17}N_3O_7$ (351,31) Calc. C 51,30 H 4,88 N 11,97% Tr. C 51,45 H 4,79 N 11,88%

O-acétyl-3-*O*-isopropylidène-1,2- α -L-glycéro-tétréno-3-furanose (**9**): Une solution de 1 g du *gem*-diol **3** dans un mélange de triéthylamine³⁾ (10 ml) et d'anhydride acétique (5 ml) est maintenue 24 h à 45°. Le mélange réactionnel est alors versé sur de la glace, extrait au chloroforme et les extraits chloroformiques séchés ($MgSO_4$), puis concentrés fournissent par distillation ($75^\circ/8 \cdot 10^{-2}$ Torr) 820 mg (72%) de **9**. F. 45,4–47,4°. L'échantillon analytique est obtenu par sublimation ($37^\circ/18$ Torr). F. 46,5–47,5°. $[\alpha]_D^{25} = -29,1^\circ$ ($c = 1,2$, $CHCl_3$). CCM. (Et_2O): Rf = 0,85. IR.: 3,21 μ (ν C-H), 5,75 μ (ν C=O), 6,05 μ (ν C=C), 7,25 et 7,30 μ (isopropylidène). RMN.: cf. [1]. SM.: 43 (100), 59 (16), 71 (13), 101 (10), 113 (8), 143 (5), 72 (4), 100 (3), 29 (3), 200 (2,5).

$C_9H_{12}O_5$ (200,19) Calc. C 53,99 H 5,99% Tr. C 54,01 H 6,05%

O-acétyl-3-*O*-isopropylidène-1,2- α -L-érythrofurannose (**10**): 200 mg d'*O*-isopropylidène-1,2- α -L-érythrofurannose (obtenu depuis **2** par réduction au borohydrure de sodium et identique, au sens de son pouvoir rotatoire près, à son énantiomère **D** [14]) sont dissous dans un mélange de 5 ml de pyridine et 2,5 ml d'anhydride acétique. Après 12 h à la température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur de la glace et extrait au chloroforme. Les extraits lavés (H_2O), séchés ($MgSO_4$) abandonnent par refroidissement 140 mg (55%) de **10**. F. 67,5–68,5°. $[\alpha]_D^{25} = -103^\circ$ ($c = 0,9$, $CHCl_3$). CCM. (Et_2O): Rf = 0,7. IR.: 5,75 μ (ν C=O). RMN. ($CDCl_3$): $\tau = 4,21$, d , 1 p., $J_{1,2} =$

³⁾ La triéthylamine utilisée également par Horton *et al.* [9] fournit dans ce cas de meilleurs rendements que la pyridine préconisée par Meyer *zu* Reckendorf [13].

3,6 Hz (H-C1); $\tau = 4,90$ –5,35, *m*, 2 p., (H-C2, H-C3); $\tau = 5,79$ –6,33, *m*, 2 p., (H_a-C4-H_b-C4); $\tau = 7,88$, *s*, 3 p. (OAc); $\tau = 8,44$ et $\tau = 8,65$, 2 *s*, 2 × 3 p. (isopropylidène).

C₉H₁₄O₅ (202,20) Calc. C 53,46 H 6,98% Tr. C 53,38 H 6,89%

O-acétyl-3-*O*-isopropylidène-1,2-β-D-thréofurannose (**11**): préparé comme son épimère **10** depuis l'*O*-isopropylidène-1,2-β-D-thréofurannose [17]. Rendement 61%, sirop. $[\alpha]_D^{18} = -46,5^\circ$ ($c = 3,47$, CHCl₃). CCM. (Et₂O): Rf = 0,8. IR.: 5,75 μ (ν C=O). RMN. (CDCl₃): $\tau = 4,07$, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,7$ Hz (H-C1); $\tau = 4,90$, *d*, 1 p., $J_{3,4 \text{ endo}} = 2,3$ Hz, $J_{2,3} < 0,5$ Hz (H-C3); $\tau = 5,44$, *d*, 1 p. (H-C2); $\tau = 5,32$, *dd*, 1 p., $J_{4 \text{ endo}, 4 \text{ exo}} = 10,6$ Hz (H_{endo}-C4); $\tau = 6,09$, *d*, 1 p., $J_{3,4 \text{ exo}} < 0,5$ Hz (H_{exo}-C4); $\tau = 7,94$, *s*, 3 p. (OAc); $\tau = 8,50$ et $\tau = 8,68$, 2 *s*, 2 × 3 p. (isopropylidène).

C₉H₁₄O₅ (202,20) Calc. C 53,46 H 6,98% Tr. C 53,37 H 7,05%

Réduction de l'*O*-acétyl-3-*O*-isopropylidène-1,2-α-L-glycéro-tétréno-3-furannose (**9**). – a) Par H₂: une solution de 40 mg de **9** dans 10 ml d'AcOEt est disposée dans un microhydrogénéateur Hössli avec 20 mg de charbon palladié (10%). Après 2,5 h à 22° sous 1 atm. d'H₂ la réaction est terminée. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant on obtient 35 mg (85%) de **10**, identique à un échantillon authentique obtenu selon la technique décrite plus haut.

b) Par D₂. La substitution de D₂ à H₂ dans l'expérience précédente conduit à l'*O*-acétyl-3-*O*-isopropylidène-1,2-α-L-érythrofurannose-D₂-3,4 *exo*. RMN. (CDCl₃): $\tau = 4,21$, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,6$ Hz (H-C1); $\tau = 5,27$, *d*, 1 p. (H-C2); $\tau = 6,17$, *s*, 1 p. (H_{endo}-C4); $\tau = 7,88$, *s*, 3 p. (OAc); $\tau = 8,44$ et $\tau = 8,65$, 2 *s*, 2 × 3 p. (isopropylidène).

c) Par NaBD₄ dans H₂O: A 300 mg (1,5 mmole) de **9**, dissous dans 2 ml d'eau, sont ajoutés 130 mg (env. 3 mmoles) de NaBD₄. Après 3 h de réaction à la température ambiante, l'excès de borodutéiriure est détruit par addition de HCl 1N jusqu'à ce que le pH de la solution soit d'environ 6. La solution aqueuse est extraite par 3 fois 50 ml d'AcOEt, et les phases organiques réunies, séchées, abandonnent par évaporation 211 mg (87%) d'*O*-isopropylidène-1,2-α-L-érythrofurannose-D-3 (**14**), possédant les F. et Rf. de son analogue non deutérié **13**. RMN. (acétone-D₆ + CDCl₃): $\tau = 4,46$, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,9$ Hz (H-C1); $\tau = 5,71$, *d*, 1 p., (H-C2); $\tau = 6,36$, *d*, 1 p., $J_{4 \text{ endo}, 4 \text{ exo}} = 8$ Hz (H_{exo}-C4); $\tau = 6,64$, *d*, 1 p. (H_{endo}-C4); $\tau = 8,69$ et $\tau = 8,86$, 2 *s*, 2 × 3 p. (isopropylidène). SM.: 59 (100), 43 (63), 87 (36), 147 (30) (M⁺-CH₃), 46 (22), 31 (9), 45 (7), 41 (6), 129 (6), 104 (5).

L'acétylation de **14** conduit à **15**. RMN. (CDCl₃): $\tau = 4,21$, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,6$ Hz (H-C1); $\tau = 5,27$, *d*, 1 p. (H-C2); $\tau = 5,92$, *d*, 1 p., $J_{4 \text{ endo}, 4 \text{ exo}} = 8,2$ Hz (H_{exo}-C4); $\tau = 6,19$, *d*, 1 p. (H_{endo}-C4); $\tau = 7,88$, *s*, 3 p. (OAc); $\tau = 8,44$ et $\tau = 8,65$, 2 *s*, 2 × 3 p. (isopropylidène).

d) Par Na BH₄ dans D₂O, destruction de l'excès de NaBH₄ par DCl: Même technique que ci-dessus; on obtient **16** qui est acétylé en **17** dont le spectre de RMN. indique la présence d'un proton en C3 et d'un proton en C4.

e) Par NaBD₄ dans D₂O, destruction de l'excès de NaBD₄ par DCl: Même technique que ci-dessus; on obtient **18**, mélange (ca. 3:1) d'*O*-isopropylidène-1,2-α-L-érythrofurannose-D₂-3,4 *exo* et d'*O*-isopropylidène-1,2-α-L-érythrofurannose-D₂-3,4 *endo*. SM.: 59 (100), 43 (63), 87 (36), 147 (30), (M⁺-CH₃), 46 (22), 31 (9), 45 (7), 41 (6), 129 (6), 104 (5). L'acétylation de **18** conduit à **19** dont le spectre de RMN. présente deux singulets $\tau = 5,95$, env. 0,25 p., (H_{exo}-C4) et $\tau = 6,16$, env. 0,75 p. (H_{endo}-C4).

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr K. Eder (Ecole de chimie, Université de Genève).

Nous remercions le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique de subsides (N° 4582 et 2123-69). Nous exprimons notre reconnaissance au Dr B. Willhalm (Firmenich & Cie, Genève) pour l'enregistrement des spectres de masse.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. [C] 267, 626 (1968).
- [2] J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, Helv. 53, 853 (1970).
- [3] D. H. Ball, F. A. Carey, I. L. Klundt & L. Long Jr., Carbohydrate Research 10, 121 (1969).
- [4] A. D. Ezekiel, W. G. Overend & N. R. Williams, Tetrahedron Letters 1969, 1635.
- [5] V. M. Parikh & J. K. N. Jones, Canad. J. Chemistry 43, 3452 (1965).
- [6] C. Djerrassi & R. R. Engle, J. Amer. chem. Soc. 75, 3838 (1953).

- [7] *P. J. Beynon, P. M. Collins & W. G. Overend*, Proc. chem. Soc. 1964, 342.
 [8] *R. F. Nutt, B. Avison, F. W. Holly & E. Walton*, J. Amer. chem. Soc. 87, 3273 (1965).
 [9] *D. Horton & E. K. Just*, Carbohydrate Research 9, 129 (1969).
 [10] *J. M. J. Tronchet, R. Graf & J. Tronchet*, Helv. 52, 315 (1969).
 [11] *D. C. Iffland, L. Salisbury & Wm. R. Schafer*, J. Amer. chem. Soc. 83, 747 (1961).
 [12] *M. J. Harrison, R. O. C. Norman & W. A. F. Gladstone*, J. chem. Soc. 8, 735 (1967).
 [13] *W. Meyer zu Reckendorf*, Angew. Chem. 79, 151 (1967).
 [14] *F. A. Carey, D. H. Ball & L. Long Jr.*, Carbohydrate Research 3, 205 (1966).
 [15] *R. J. Abraham, L. D. Hall, L. Hough & K. A. McLauchlan*, J. chem. Soc. 1962, 3699.
 [16] *M. Abdel-Akher & F. Smith*, J. Amer. chem. Soc. 73, 5859 (1951).
 [17] *M. Steiger & T. Reichstein*, Helv. 19, 1016 (1936).

136. Flexional Effects in Bridged Bicyclic Molecules Progressive Flattening of Chair Cyclohexane

by **C.W. Jefford**

Ecole de Chimie, Université de Genève, 1211 Genève 4, Switzerland

and **A. Baretta, J. Fournier, and B. Waegeli**

Laboratoire de Stéréochimie, associé au CNRS No 109,

Faculté des Sciences, Marseille St-Charles, France

(15 V 70)

Summary. Measures of the progressive flattening of the chair conformation in a series of constrained cyclohexanols are obtained and compared by proton NMR. coupling constants and by molecular mechanics.

The shapes of six membered rings have continued to receive attention both from theoretical [1] and practical [2] viewpoints. It is now recognized that the perfect chair conformation represents an ideal state of affairs since electron diffraction reveals that even cyclohexane itself is flatter than supposed [3], the internal C–C–C angle being 111.55° not 109.4° . Furthermore, substitution on the ring causes additional deviations from the chair conformation. When two methyl groups are substituted in a *syn*-axial disposition, the operation of the Reflex effect brings the *trans* anti-parallel pair of *syn*-axial substituents closer together (fig.1 a) [4]. Contrariwise, *syn*-axial placement of an ethane bridge, as exemplified by bicyclo[3.2.1] octane,

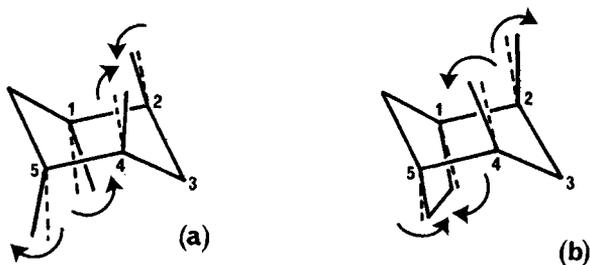


Fig. 1. Operation of the Reflex Effect (a) and its inverse (b)